Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Prof. Dr. Dietrich

Untersuchung ungewöhnlicher Strumaformen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Ernst Hartmann

aus Herrenberg (Wttbg.)

1939

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W.

Dekan: Prof. Dr. Stickl.
Berichterstatter: Oberarzt Dr. Schmidt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Das große Untersuchungsgut des Pathologischen Institutes Tübingen an Strumen gibt Gelegenheit, der Untersuchung einiger Kropfformen näherzutreten, welche weniger häufig sind. Es interessieren diese Formen nicht nur wegen einiger Besonderheiten ihrer histologischen Struktur, sondern vor allem wegen der Bedeutung, die sie für ihre Träger haben. Von der Langhans-Struma ist bekannt, daß sie sehr häufig zu Rezidiven und auch zu Metastasenbildung führt, daß sie also praktisch als Karzinom zu werten ist. Wenn hier einige Fälle dieser Erkrankung behandelt werden, so geschieht dies deshalb, um die zeitlichen Verhältnisse der Rezidiv- und Metastasenbildung zu studieren. Als zweite Kropfform behandeln wir die Gruppe der jugendlich-adenomatösen Strumen. Sie tragen rein morphologisch Ähnlichkeit mit der Basedow-Struma, und es soll untersucht werden, ob diese Ähnlichkeit auch für die funktionelle Wichtigkeit gilt. Es ist dies ein Punkt, der für die diagnostische und prognostische Beurteilung von Operationspräparaten von großer Bedeutung ist. Schließlich ist uns am Tübinger Untersuchungsgut eine kleinere Zahl von Kröpfen aufgefallen, die durch große und atypisch aussehende Zellen charakterisiert sind. Es soll an diesen Kropfformen untersucht werden, ob die Zellgröße eine Beziehung zum Wachstum und evtl. zu einem späteren Übergang in Karzinom hat. Die von uns untersuchten Präparate sind operativ in den Jahren 1934 bis 1937 gewonnen worden. Durch das freundliche Entgegenkommen verschiedener Ärzte haben wir die Ergebnisse von Nachuntersuchungen aus dem Jahre 1939 in Händen, so daß wir bei diesen Kropfträgern einen Zeitraum von zwei bis fünf Jahren überblicken können. Es ist dies kein allzugroßer Zeitraum, immerhin läßt er in beschränktem Maße gewisse Schlußfolgerungen auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankungen zu.

Ausarbeitung.

Um das zur Verfügung stehende Material zu ordnen und zur genaueren Zielsetzung der Arbeit, versuchen wir, diese Formen in 3 Gruppen zusammenzufassen. Dies sind:

a) Gruppe der Langhans-Strumen. (Wuchernde Struma Langhans.)
b) Gruppe jugendlich-unreifer-adenomatöser Kröpfe.
c) Gruppe der Kröpfe mit großen einkernigen Zellen, die in einzelnen Haufen zusammenliegen.

Nun soll erst jeder einzelne Kropf histologisch beschrieben werden, und dann werden sie in der betreffenden Gruppe zusammengefaßt. Diese Gruppe enthält eine kritische Bewertung im Zusammenhang mit der bestehenden Literatur und zwar hauptsächlich in Hinsicht auf die speziellen Veränderungen dieser Gruppe (siehe unten). Sodann soll eine Bewertung dieser Veränderungen im Blick auf das Befinden des Patienten, an Hand selbstgemachter Beobachtungen und Briefe, versucht werden.

Wichtig für die einzelnen Gruppen sind folgende Punkte:

a) Bei der Gruppe der Langhans-Strumen.
Diese Gruppe ist ja am weitgehensten bekannt. Hier gilt es vor allem, unsere Fälle mit der Literatur zu vergleichen.

b) Bei den unreifen-adenomatösen Kröpfen ist wichtig die auffallende Ähnlichkeit mit Basedow-Veränderungen. Das Gemeinsame ist hier einmal das hauptsächliche Vorkommen bei Jugendlichen, und zum anderen haben wir histologisch alle Zeichen des Basedowkropfes, ausgenommen das einzige Unterschiedliche: Wir haben hier keine Lymphozytenhaufen.
Frage und Beurteilung ist nun hier: Haben diese Patienten Zeichen einer Thyreotorikose gehabt, oder diese jetzt bekommen? Sind Rezidive aufgetreten? Sind diese Formen geographisch gebunden?

c) Bei den gruppenweis Großzelligen ist wichtig, daß die Zellen zum Teil atypisch sind. Das heißt, es bestehen Ungleichheiten in der Korngröße, besonders fallen einzelne recht große Kerne auf, wie es bei den gewöhnlichen Kolloid- oder parenchymatösen Strumen nicht die Regel ist. Was bedeuten nun aber diese Zellen, und wie soll man sie bewerten? Sind es Rückbildungsveränderungen, oder bedeuten sie fortschreitendes Wachstum, oder sind es die Folgen einer Bestrahlung? Sind sie geographisch gebunden?

a) Unsere zur Langhans-Gruppe gehörigen Strumen.

Zur Bearbeitung liegen hier 4 operierte Strumen zugrunde, zu denen die Namen folgender Patienten gehören:

1. Willi G. 14 Jahre. 1934 operiert. Eingangs-Nr. 2816/34.
2. Marta K. 21 Jahre. 1935 operiert. Eingangs-Nr. 2956/35.
3. Karl Sch. 26 Jahre. 1936 operiert. Eingangs-Nr. 244/36.
4. Christian B. 19 Jahre. 1936 operiert. Eingangs-Nr. 359/36.

Wir beginnen nun mit der histologischen Beschreibung dieser 4 Strumen, um dann ihre gemeinsamen speziellen Veränderungen herauszustellen und mit der bestehenden Literatur zu vergleichen.

1. Willi G.

Mikroskopischer Befund: Breite und unregelmäßige Zellbänder, oder auch größerer Zellkomplexe mit nur wenigen eingestreuten follikel-

artigen Bildungen, letztere sind stets ohne Kolloid. Die Zellen liegen dicht und sind ziemlich gleichmäßig strukturiert. Einzelne sind etwas dunkler und dichter. Ganz vereinzelt finden sich Kernteilungsfiguren. Das Stroma ist sehr spärlich und von ödematöser, hyaliner Beschaffenheit. In einzelnen kleineren Knoten sind die Follikel etwas häufiger, aber auch überall kolloidfrei.
Diagnose: Das Bild entspricht einer zellreichen, parenchymatösen Struma mit geringer Differenzierung und paßt am besten in die Gruppe der Langhans-Strumen.

2. Marta K.
Mikroskopischer Befund: Große breitere und schmälere Zellzüge, häufig in ziemlich regelmäßiger, nahezu paralleler Anordnung. Dazwischen größere solide Zellkomplexe mit nur spärlichen Stromazügen. Im ganzen ziemlich regelmäßiger Bau und Form der Zellen.
Diagnose: Struma Langhans.

3. Karl Sch.
Mikroskopischer Befund: Schmale und breite Zellzüge und Komplexe in balkiger Anordnung. Spärliches zartes Stroma. Zellen im ganzen gleichmäßig und wenig atypisch. Nur vereinzelt Follikel mit dünnem Kolloid.
Diagnose: Langhans-Struma.

4. Christian B.
Mikroskopischer Befund: Zellreicher Kropf in Form langer strangartiger Balken oder auch breiter und mehr unregelmäßiger geschlossener Zellkomplexe. Darin nur einzelne Follikel mit mäßig dichtem Kolloid eingesprengt. Spärliches Stroma in schmalen Zügen.
Diagnose: Struma Langhans.

Zusammenfassung der gemeinsamen speziellen Veränderungen unserer soeben beschriebenen Fälle.

Soweit wir hier gemeinsame Veränderungen feststellen können sind es kurz folgende:

Wir haben eine gewisse Regelmäßigkeit in der Anordnung der Zellmassen in Form von geschlossenen, soliden Zellkomplexen, von breiteren und schmäleren Zellbändern und Zellzügen. Ferner beobachteten wir, daß das Stroma immer sehr spärlich ist. Teilungsfiguren sind sehr selten, dies besagt, daß wir ein sehr langsames Wachstum hier haben. Follikelbildung wird nur ab und zu einmal beobachtet.

Vergleich mit der Literatur.

Um unser Ergebnis mit der bestehenden Literatur zu vergleichen und zu prüfen, sollen die typischen Veränderungen bei den Langhans-Strumen, wie sie in der Literatur beschrieben sind, hier kurz zusammengefaßt wiedergegeben werden.

Mikroskopisch sehen wir die Epithelmassen in Felder und Stränge geteilt, die in den Randteilen durch weite, sinusoide Kapillaren getrennt sind. Man bekommt dadurch den Eindruck einer gewissen Regelmäßigkeit des Baues. (Im Gegensatz zum Karzinom.) Die Epithelzellen sind vieleckig, feinkernig, zeigen ein trübes Protoplasma und verwaschene Zellgrenzen, ferner meist einen dichten, dunklen Kern. Von dieser Basis aus zeigen sich nun weitere spezielle Eigentümlichkeiten der Langhans-Strumen darin, daß in den Strängen und Feldern eine sekundäre Bläschenbildung eintritt. Das führt zu einem gitterförmigen Aussehen in regelmäßiger Anordnung. Es sieht nun also aus wie ein kleinfollikuläres Adenom, zeigt kaum eine Mitose, wächst demnach nur langsam. Im Zentrum der Knoten ist das alte Stadium, an der Peripherie das junge wachsende Stadium mit infiltrierendem Wachstum und Eindringen in die Gefäße. Der wichtige Unterschied zum Karzinom besteht demnach in folgenden Kriterien:

a) in der Regelmäßigkeit. (Felder und Stränge.)
b) In der Eigentümlichkeit des Gefäß-Systems. (Das Stroma besteht fast nur aus sinusoiden Kapillaren.)
c) In der Neigung zu einem gewissen Reifezustand.

Die Malignität besteht aber im Eindringen der Zellen in die Blutgefäße und in die Kapsel und in der Metastasenbildung besonders in den Lungen und im Knochensystem.

Die wuchernde Struma kommt schon im jugendlichen Alter zwischen 15 und 20 Jahren häufig vor, dann aber auch im Krebsalter zwischen 40 und 60 Jahren. Das weibliche Geschlecht überwiegt dabei.

Ein weiteres Eingehen auf das mikroskopische Verhalten unserer Fälle in Beziehung zur Literatur erübrigt sich. Wir erkennen, daß die von uns gefundenen Veränderungen denen in der Literatur beschriebenen Veränderungen vollkommen entsprechen, nur naturgmäß nicht so umfassend sind.

Es interessiert uns jetzt der klinische Verlauf unserer Patienten, und wir beschreiben jetzt die Erfahrungen, die wir gemacht haben.

Über **Willi G.** berichtet uns der behandelnde praktische Arzt folgendes:

Willi G., geboren am 13. 11. 1920 in Dornstetten, steht seit 1934 in meiner Behandlung. Der Patient blieb geheilt, es trat bis heute

keinerlei Rezidiv auf. Er ist erheblich gewachsen, in gutem Ernährungszustand, fühlt sich vollkommen gesund und ist Friseur geworden.

Über **Marta K.** entnehmen wir aus dem Krankenblatt folgende für uns wichtige Notiz:

Kretinoider Zustand, deshalb keine Totalextirpation. Es ist weiterhin nichts von irgendwelchen thyreotoxischen Erscheinungen angegeben.

Auf eine schriftliche Anfrage hin nach ihrem Befinden schreibt sie uns:

Die Operationsnarbe sei vollkommen reizlos und mache ihr keine Beschwerden. Seit dieser Operation sei sie nie mehr krank gewesen. Auch sei ihr Hals seit der Operation nicht mehr dicker geworden. Beschwerden habe sie also von seiten des Halses gar keine mehr, nur klagt sie viel über Kopfweh und Schwindel seit dieser Zeit. In ihrer Familie und ihrem Verwandtenkreis gibt es keine Kröpfe mehr.

Karl Sch. wurde im Städt. Krankenhaus Singen operiert. Von dort schreibt uns der Kollege:

Karl Sch., 26 Jahre, Hilfsarbeiter, bemerkt seit 1931 eine Vergrößerung seiner Schilddrüse. Diese Struma nahm in den letzten zwei Jahren an Umfang zu. Keinerlei Beschwerden. Bei der Operation fand sich eine gänseeigroße Struma der rechten Seite, nodöse Form, 1 Drittel retrosternal. Links Schilddrüse nicht vergrößert. Nach Unterbindung der beiden Polgefäße wurde die rechte Strumahälfte in typischer Weise reduziert. Völlig glatter Heilungsverlauf. Der Patient war vom 4. bis 22. 2. 1936 bei uns aufgenommen. Er wurde zur Nachuntersuchung, vor allem auf Grund des histologischen Befundes, einbestellt, ist aber nicht mehr erschienen.

Auf unsere Bitte hin wurde der Patient noch einmal zur Nachschau gerufen, dabei ergab sich dann folgender Befund:

Mittelgroßer Mann in sehr gutem Allgemeinzustand. Innere Organe o. B. Reizlose bogenförmige Narbe am Hals von einem Kragenschnitt herrührend. Auf der rechten Seite (auf welcher damals die Struma reduziert wurde) völlig normaler Befund. Keine Vergrößerung der Schilddrüse zu tasten. Es scheint überhaupt, wie wenn damals auf der rechten Seite praktisch alles Schilddrüsengewebe entfernt wurde. Links, die Seite, die damals überhaupt nicht operativ angegangen wurde (auch keine Arterienunterbindung), da sie normales Gewebe und normale Größe zeigte, findet man eine pflaumengroße zystische Vergrößerung. Der Patient ist völlig beschwerdefrei.

Christian B. wurde 1934 in der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen doppelseitenreseziert. 1936 kam er mit einem rechtsseitigen

schnellwachsenden Strumarezidivknoten in das Kreiskrankenhaus Nagold und wurde dort operiert. Von dort schreibt uns der Kollege: Bei Christian B. reseзierte ich am 28. 2. 1936 den durch die gerade Halsmuskulatur vordringenden, aber noch abgegrenzten Rezidivknoten, bei dem sich die Struma Langhans herausstellte. Am 4. 10. 1937 kam B. erneut bei mir zur Aufnahme wegen chronischer Tonsillitis mit Polyarthritis rheumatica und Intercostalneuralgien. Nach der Tonsillectomie verschwanden die rheumatischen Erscheinungen, aber nicht die Intercostalneuralgien, für welche ein Infiltrat im rechten Hilus als Ursache angenommen wurde. Dieser Schatten in der rechten Lungenwurzel verschwand nicht, auch besserten sich die Brustkorbschmerzen nach einer Thermalbadekur nicht, so daß die frühere Differentialdiagnose einer Strumametastase im rechten Hilus annähernd sicher wurde. B. wurde daher zur Strahlenbehandlung in die Chirurgische Klinik in Tübingen eingewiesen, wo er auch schon nach der Resektion des Rezedivknotens röntgenbestrahlt wurde. Von dort bekam ich dann einen Bericht über das Auftreten mehrerer Skelettmetastasen bei äußerst ungünstigem Allgemeinzustand.

Den weiteren Verlauf entnehmen wir nun wieder der Krankengeschichte aus der Universitätsklinik Tübingen.

Starke rechtsseitige Intercostalneuralgien, unten am rechten Lungenhilus ein rundlicher Schatten, der auf keine Behandlung weicht, daher wird per exclusionem angenommen, daß es eine Metastase der Langhansstruma ist. Der Wassermann ist negativ. Das Röntgenbild des Beckens ergibt: Einen großen durch Metastasen bedingten Defekt des absteigenden Schambeinastes. Wegen anhaltender Schmerzen wird die Chordotomie gemacht. Dann Röntgenstrahlenbehandlung der Brust. Bei weiteren Aufnahmen ergaben sich insgesamt folgende Metastasen: Am rechten Lungenhilus, am rechten Schambeinast, an der Brustwirbelsäule vom 2.—5. Brustwirbel und am rechten Femurkopf. Diese Metastasen sprachen alle auf Bestrahlung sehr gut an, und der Patient wurde in leidlichem Zustand entlassen.

Nun erhielten wir noch einen Bericht eines praktischen Arztes, der B. weiterbehandelte:

Christian B. ist Ende September 1938 mit großen Schmerzen völlig gelähmt, etwa ab Nabel, gestorben.

Fassen wir den Verlauf unserer Fälle nunmehr kurz zusammen, so erkennen wir daran folgendes:

In 3 Fällen ist nach der Operation einer Langhans-Struma Heilung und Beschwerdefreiheit eingetreten. Der eine Fall, Willi G., liegt nun 5 Jahre zurück, der zweite Marta K., 4 Jahre, der dritte, Karl Sch., 3 Jahre seit der Operation. In einem weiteren Fall, Christian B., sind

nach Ablauf von nicht ganz einem Jahr zahlreiche Metastasen im Knochensystem und im Lungenhilus aufgetreten, denen der Patient nach einem weiteren Jahr erlag. Jedoch liegt dafür keine Bestätigung durch eine Sektion vor.

Ein Vergleich mit der Literatur bestätigt uns die Prognose, die wir von unseren Fällen aus gesehen für eine Langhans-Struma stellen würden: Nach operativer Entfernung kann ein Rezidiv oder eine Metastasenbildung ausbleiben. In anderen Fällen aber werden Metastasen vor allem in der Lunge und im Knochensystem gefunden.

b) Unsere Strumen, die zur Gruppe der jugendlich-adenomatösen Kröpfe gehören.

Als Unterlagen dienen uns hier 6 operierte Strumen, zu denen die Namen folgender Patienten gehören:

1. Oskar B.	5 Jahre.	1934 operiert.	Eingangs-Nr.	3082/34.
2. Kathrine B.	29 Jahre.	1936 operiert.	Eingangs-Nr.	273/36.
3. Karl Sch.	18 Jahre.	1936 operiert.	Eingangs-Nr.	1916/36.
4. Hedwig B.	12 Jahre.	1937 operiert.	Eingangs-Nr.	4033/37.
5. Paul J.	15 Jahre.	1937 operiert.	Eingangs-Nr.	4387/37.
6. Ella St.	12 Jahre.	1935 operiert.	Eingangs-Nr.	3028/35.

Wiederum wollen wir jetzt zuerst an die genaue histologische Beschreibung dieser Struma-Formen gehen, um dann ihre gemeinsamen speziellen Veränderungen zusammenstellen zu können. Vor allem soll dann noch die auffallende Ähnlichkeit zu Basedow-Veränderungen beleuchtet werden und das Gemeinsame und das Gegensätzliche einmal histologisch scharf herausgestellt werden.

1. Oskar B.

Mikroskopischer Befund: Das Gewebe ist gleichmäßig gefeldert, die einzelnen Felder bestehen aus Gruppen von verschiedenen großen, zum Teil gewundenen und verzweigten Follikeln, mit kubischem Epithel und großen, bläschenförmigen Kernen. Der Follikelinhalt ist entweder dünnflüssig oder überhaupt nicht vorhanden. Zwischen den Feldern ein zartes, spärliches, gefäßführendes Stroma. Es besteht hier eine gewisse Ähnlichkeit zur Basedow-Schilddrüse.
Diagnose: Parenchymatöser-adenomatöser Kropf.

2. Kathrine B.

Mikroskopischer Befund: Follikulärer Kropf mit ungleich großen Bläschen, mit häufiger Einstreuung großer und verzweigter Follikel, diese mit zylindrischem Epithel und geringen Resten ganz dünnen

Kolloids. Andere Stellen sind wieder gleichmäßiger kleinfollikulär und ohne Kolloid. Die großfollikulären Stellen haben eine gewisse Ähnlichkeit mit einer Basedow-Schilddrüse.
Diagnose: Parenchymatöser-adenomatöser Kropf.

3. Karl Sch.
Mikroskopischer Befund: Kropf mit verzweigten und gewundenen Follikeln. Dieselben haben zylindrisches Epithel und sind so gut wie immer kolloidfrei. Dazwischen sind kleinere und ganz kleine Bläschen ohne Lichtung. Einzelne Knoten sind wieder durchweg kleinfollikulär oder balkig und ähneln einem gewöhnlichen, trabekulären Adenom.
Diagnose: Unreifer adenomatöser knotiger Kropf.

4. Hedwig B.
Mikroskopischer Befund: Knotiger Kropf von mittel- bis großblasiger Beschaffenheit und mit dünnem Kolloid. An vielen Stellen verzweigte fast kolloidfreie Drüsenbläschen mit zylindrischem Epithel. Wiederum besteht eine gewisse Basedow-Ähnlichkeit. An anderen Stellen ist es der Bau einer gemeinen Kolloidstruma.
Diagnose: Vorwiegend adenomatöser Kropf.

5. Paul J.
Mikroskopischer Befund: Knotiger Kropf von verschiedener Beschaffenheit: Zum Teil stellen die Knoten kolloidfreie Gebilde von kleinfollikulärem oder trabekulärem Bau dar, wie sie in Kröpfen häufig zu beobachten sind. An anderen Stellen wieder überwiegen drüsenähnliche, verzweigte Follikel mit hohem Epithel und nur wenig und ganz dünnem Kolloid. Wieder andere Stellen zeigen größere Zellkomplexe, aber von ganz regelmäßigem Bau.
Diagnose: Gemischt parenchymatöser, zum Teil adenomatöser Kropf.

6. Ella St.
Mikroskopischer Befund: Knotiger Kropf, vielfach mit verzweigten, kolloidfreien Bläschen und hohem Epithel. Die besonders umschriebenen Knoten bestehen aus jungem Schilddrüsengewebe mit noch wenig ausgebildeten Follikeln. Vielfach sind es noch zusammenhängende Säulen und Haufen, jedoch in regelmäßiger Anordnung.
Diagnose: Unreifer, teils adenomatöser Parenchymkropf.

Zusammenstellung der gemeinsamen speziellen Veränderungen unserer eben beschriebenen Fälle.

Wir erkennen eine gewisse Gleichmäßigkeit in der Felderung und Aufteilung des mikroskopischen Bildes.

Die Follikel sind gewunden und verzweigt und in ihrer Größe sehr verschieden.

Das Epithel ist hohes Zylinderepithel.

Die Kerne sind groß, dunkel, oft bläschenförmig.

Der Follikelinhalt ist dünnflüssig oder überhaupt nicht vorhanden.

Das Stroma zwischen den Feldern ist spärlich, locker und zart.

Immer wieder treffen wir Stellen, die ein ruhigeres Bild bieten, gleichmäßig kleinfollikulär sind, oder einfachen trabekulären Bau zeigen.

Gemeinsames und Gegensätzliches

im histologischen Bild unserer jugendlich-adenomatöser Kröpfe und im typischen Bilde der Basedow-Strumen.

A) Gemeinsames:

Die Follikel sind vielgestaltig und schlauchförmig mit wechselnder Größe der Bläschen.

Das Epithel ist hoch und zylindrisch.

Die Kerne sind groß und dunkel.

Der Follikelinhalt ist dünnflüssig oder zeigt meist einen Mangel an Kolloid.

Das Stroma ist spärlich.

Soweit das Gemeinsame, an dem schon sehr auffallend ist, wie weit sich diese beiden Bilder decken.

B) Unterschiedliches:

Ein gradueller Unterschied läßt sich darin sehen, daß die Vielgestaltigkeit und Schlauchform der Basedow-Follikel durch papilläre Vorsprünge und Zellpolster noch ausgesprochener erscheint, als dies bei unseren jugendlich-adenomatösen Kröpfen der Fall ist.

Im gemeinsamen spärlichen Stroma finden wir in unseren Fällen nur einmal (bei Oskar B.) deutlich sichtbare, gefüllte Kapillaren, während dies bei Basedow-Strumen die Regel ist.

Als eindrücklichster Unterschied aber fehlen in allen unseren Fällen Lymphozytenhäufchen im Stroma, die ein Charakteristikum der Basedowschen Strumen sind.

Zusammengefaßt

an den 3 Hauptveränderungen einer Basedow-Struma erkennen wir:

Das Gemeinsame.

1. Vielgestaltigkeit und Schlauchform der Follikel.
2. Kolloidschwund.

3. Die Lymphozytenhäufchen.

Nach der Feststellung dieser auffallenden Ähnlichkeit im histologischen Bild der beiden Strumaformen soll festgestellt werden, ob und wie die Literatur auf diese Beziehungen eingegangen ist. Danach verfolgen wir den klinischen Verlauf unserer Fälle mit der besonderen Fragestellung: Sind zu irgend einer Zeit bei unseren Patienten die Zeichen einer Thyreotoxikose aufgetreten? Sind Rezidive aufgetreten? Zum Schluß wollen wir noch auf die Frage der geographischen Gebundenheit unserer Strumen eingehen.

Was sagt die Literatur dazu?

Suchen wir in der Literatur nach jugendlich-adenomatösen Kröpfen, so werden wir diese nur unter folgender Einteilung finden: Struma diffusa parenchymatosa oder microfollikularis und Struma nodosa adenomatosa oder trabekuläre und tubuläre Adenome. Ganz getrennt davon in einem abgesonderten Kapitel sind dann die Basedow-Strumen zu finden.

Wollte man sich nun die Mühe machen und hier wiederum die speziellen Veränderungen sowohl der adenomatös-parenchymatösen Strumen, als auch der Basedow-Strumen histologisch herauszustellen, so wäre die Ähnlichkeit beider Bilder nicht weniger augenscheinlich, als in unseren beschriebenen Fällen. Trotzdem ist bis jetzt auf diese Ähnlichkeit noch nicht eingegangen worden, sie wird hier und da erwähnt, aber nie als ein Problem betrachtet, es wird keine Frage dazu gestellt.

Es sollen hierzu einige Proben aus der Literatur folgen:

Aschoff. (Spez. Path. Anat.)

Unter dem Kapitel „Struma diffusa parenchymatosa" steht erst die übliche histologische Beschreibung, dann folgt: „Gelegentlich verlieren dabei die Epethelien ihre normale Form, sie können höher werden bis zu zylindrischen Gebilden und papillenartige Vorsprünge bis ins Lumen treiben (siehe Struma bei Morbus Basedowii)." Weiter wird darauf nicht eingegangen.

Kaufmann. (Spez. Path. Anatomie.)

Hier steht unter dem Kapitel „Basedow-Struma" folgendes: „Die Basedow-Struma stellt mikroskopisch ja an sich eine diffuse parenchymatöse Struma dar. Sie ist nicht immer charakteristisch, man findet oft nur einzelne charakteristische Herde, auch gibt es Basedow-Fälle mit dem mikroskopischen Bild der gewöhnlichen Kolloidstruma oder der gewöhnlichen parenchymatösen Strumen.

Wegelin.

Er beschreibt beim histologischen Bild seiner diffus parenchymatösen Strumen, daß diese Formen klinisch gelegentlich eine Hyperthyreose zeigen können (darauf wird später noch einmal eingegangen).

Zusammenfassend

formulieren wir unsere Frage folgendermaßen:

Tatsache ist, daß sich die histologischen Bilder der jugendlich parenchymatösen Kröpfe und der Basedow-Strumen weitgehend gleichen. In welchem Zusammenhang steht damit die Funktion und steht damit das klinische Bild?

Obwohl in den Lehrbüchern diese Gleichheit bekannt ist, so wird doch nirgends darauf gründlich eingegangen, sondern diese Kapitel werden immer sorgfältig getrennt.

So ist das letzte, was man heute dazu sagt, etwa in folgendem Satze von „Wegelin" enthalten: „Man kann aus dem histologischen Bild keine bindenden Schlüsse ziehen auf das klinische Verhalten."

Uns interessiert es nun, ob es dabei wirklich keine Zusammenhänge gibt, und welche Rolle die Lymphozytenhäufchen spielen.

Um den ersten Schritt auf diesem Wege zu gehen, verfolgen wir den klinischen Verlauf unserer Fälle.

1. Oskar B.

   In der Krankengeschichte (Chir. Universitätsklinik Tübingen) sind keine thyreotoxischen Zeichen angegeben, es steht dort „kein Herzklopfen, kein Tremor".
   Leider starb dieser Patient infolge einer Verblutung nach der Operation.

2. Kathrine B.

   Ist im Krankenhaus Aalen operiert worden. Nach der Bitte, die Patientin zur Nachuntersuchung zu bestellen, hat der Chefarzt folgenden Befund erhoben:
   Die Narbe ist vollständig reizlos. Auf der rechten Seite ist äußerlich etwas oberhalb der Narbe noch eine mäßige Vorwölbung zu sehen. Auf der linken Seite ist der Hals vollständig normal, ohne jede Vorwölbung. Das Abtasten ergibt rechts und in der Mitte, auch ein wenig nach links hinüberreichend, einen mäßig großen Rest von der ungefähren Größe eines halben kleinen Apfels, der gut beweglich ist, und in seiner ganzen Größe einen Querfinger oberhalb der Thoraxapertur sitzt. Halsumfang 35 cm.
   Ich habe bei der zweiten Operation 1936 einen etwas größeren Rest zurückgelassen als üblich, damit sicher genügend funktionsfähiges Parenchym zurückbleibt. Es ist möglich, daß der Rest, der zurückgeblieben ist, in den nunmehr 2 Jahren wieder ein wenig gewachsen ist, jedenfalls nicht stark. Die jetzt tastbare Struma ist ziemlich derb, macht der Frau keinerlei Beschwerden. Sie hat auch eine vollkommene klare Stimme und der Tumor, soweit er zu sehen ist, ist durchaus nicht auffallend.

3. Karl Sch.

Diesen Patienten konnten wir nicht mehr erreichen.

4. Hedwig B.

Auch hier ist in der Krankengeschichte nichts von irgendwelchen thyreotorischen Zeichen angegeben. „Herz o. B. Reflere o. B."
Bei der Nachuntersuchung vom 8. 12. 1938 ergab sich folgender Befund:

13 Jahre altes Mädchen in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. An den Augen fällt ihr Glanz und ein geringer Exophtalmus auf, doch sind keine weiteren Erregungserscheinungen, auch keine Tachycardie vorhanden. Die Narbe ist vollständig reizlos. Auf der linken Seite ist äußerlich, 2 Querfinger oberhalb der Narbe und 3 Querfinger über der Thoraxapertur, eine umschriebene Vorwölbung zu sehen. Das Abtasten ergibt links in der genannten Höhe, gleich neben dem Kehlkopf, eine kastaniengroße, zystische Geschwulst, die gegen die Haut gut beweglich ist und mit der Unterlage adhärent zu sein scheint. Diese zystische Vergrößerung zeigt kein weiteres Wachstum und macht der Patientin auch keinerlei Beschwerden. Sie ist seit der Operation, abgesehen von einer Stimmänderung (Heiserkeit), überhaupt beschwerdefrei und nicht mehr krank gewesen. Unter den Geschwistern und Eltern sind Kröpfe nicht bekannt. Halsumfang: 31 cm.

5. Paul J.

In der Krankengeschichte sind keine thyreotorischen Erscheinungen angegeben.
Bei der Nachuntersuchung am 12. 12. 1938 ergab sich folgender Befund:

16 Jahre alter Junge, in sehr gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Die Narbe ist vollständig reizlos und äußerlich keine Verdickung und Vergrößerung zu sehen. Das Abtasten ergibt ebenfalls keinerlei Veränderungen, man fühlt links noch einen bedeutend größeren narbigen Rest als rechts, im ganzen ist der Operationserfolg ausgezeichnet, Patient hat keinerlei Beschwerden, auch die Stimme ist gleich geblieben. Halsumfang 35 cm. Die Mutter zeigt eine leichte diffuse Struma, Die Geschwister haben keinen Kropf.

6. Ella St.

In der Krankengeschichte steht: „Sie hat weder abgenommen, noch Herzklopfen oder Atembeschwerden. Keinen Tremor."
Bei der Nachuntersuchung am 6. 12. 1938 ergab sich folgender

Befund:

Die Patientin selbst konnte nicht erreicht werden, aber nach Aussagen der beiden Eltern ergab sich folgendes: Kröpfe sind nicht nur im ganzen Dorf, sondern besonders auch in dieser Familie die Regel. Mutter und ein Geschwister haben nach eigener Beobachtung beide eine diffuse, beiderseits gleich ausgebildete erhebliche Struma, die aber den Aussagen nach nicht mehr größer werden und auch keine Beschwerden machen. Die Patientin selbst nun ist 1935 operiert worden und nicht rezidivfrei geblieben. Der Kropf sei in letzter Zeit vor allem recht auffallend schnell gewachsen, und es sei der Patientin schon von verschiedener Seite geraten worden, sich nochmals einer Operation zu unterziehen. Patientin selbst ist aber beschwerdefrei, zeigt keinerlei Atemnot, und will sich vorläufig nicht wieder operieren lassen. Der Kropf sei beiderseits gleich ohne besondere Knoten.

Zusammenfassend

läßt sich demnach über den Verlauf dieser Fälle folgendes sagen:

In 3 Fällen ist in der Zeit von 2 Jahren nach der Operation kein Rezidiv aufgetreten, Beschwerdefreiheit und damit Heilung eingetreten. In 1 Fall ist nach 2 Jahren ein Rezidiv eingetreten, das aber keinen anderen Charakter angenommen hat, als die erste Struma.

In 4 Fällen ist ausdrücklich bemerkt, daß keine thyreotoxischen Erscheinungen zu beobachten waren, in den 2 restlichen Fällen haben wir keinen Grund, solche Erscheinungen anzunehmen.

Wir können also für unsere Fälle behaupten, daß unsere Strumen trotz der weitgehenden, histologischen Gleichheit mit Basedow-Strumen funktionell keinerlei thyreotoxischen Erscheinungen verursachten.

In der Literatur ist Wegelin bei der Beschreibung seiner diffus parenchymatösen Strumen auch auf die Beurteilung ihrer funktionellen Wertigkeit eingegangen. Er ist nicht der Ansicht, daß die Epithelwucherung der Ausdruck einer vermehrten Sekretion sei, sondern glaubt eher, daß sie einer verminderten sekretorischen Leistung gleichkommt. Demnach beobachtete er eben so oft normale Verhältnisse im klinischen Bild seiner diffus-parenchymatösen Strumen im Wachstumsalter, als auch Hyperthyreosen. Regionäre Einflüsse, also geographische Einflüsse, sollen nach der Ansicht Wegelins eine beträchtliche Rolle spielen, er weist dies an einigen Beispielen nach.

Unsere Frage, die noch aussteht, findet aber in der Literatur keine Behandlung oder Beantwortung: Ob die vorhandenen oder fehlenden Lymphozytenhäufchen nicht ein Kriterium abgeben könnten für die funktionelle Tätigkeit und damit für das klinische Bild dieser Strumen.

Über die geographische Gebundenheit der jugendlich adenomatösen Strumen wäre an Hand der Literatur noch folgendes zu sagen:

Die Untersuchung der Schilddrüsenvergrößerungen in typischen Kropfländern ergab, daß es sich fast immer um eine Struma diffusa parenchymatosa handelte. Wegelin schreibt: „Diese Adoleszentenstruma kann sogar als die typische Form des endemischen Kropfes bezeichnet werden."

Demnach ist klar, daß die jugendlich adenomatösen Kröpfe hauptsächlich an die typischen Kropfgegenden gebunden sind.

Die Basedow-Struma dagegen ist in ihrem Vorkommen nicht an Kropfgegenden gebunden, wohl aber kann sie sich auch auf einen bestehenden Kropf aufpfropfen.

c) Gruppe der Kröpfe mit großen einkernigen Zellen, die in Haufen liegen.

In diesem Fall stehen uns 2 operierte Strumen zur Verfügung:

1. Fritz St. 48 Jahre. 1935 operiert. Eingangs-Nr. 2100/35.
2. Georg R. 20 Jahre. 1937 operiert. Eingangs-Nr. 3426/37.

Zu Beginn gehen wir in derselben Weise vor, wie in der vorhergehenden Gruppe und beschreiben erst histologisch diese Struma-Formen. Wir wollen dann die auffallendste Veränderung, nämlich die atypischen Zellen genau charakterisieren und versuchen, sie von Zellkomplexen, die für Carcinom sprechen würden, abzugrenzen.

1. Fritz St.

Mikroskopischer Befund: Das Kropfgewebe läßt überall Follikelbildung erkennen, es handelt sich stets um kleine oder mittelgroße Follikel, wobei die ersteren überwiegen und eine kaum erkennbare Lichtung haben. Bei den etwas größeren Follikeln fehlt das Kolloid oder ist nur dünn und spärlich. Auffallend ist eine deutliche Unregelmäßigkeit in der Kerngröße. Einzelne Follikel haben 1 oder mehrere große Zellen mit chromatinreichen, dunklen, ganz unregelmäßigen Kernen. Zuweilen liegen solche großkernige Zellen auch einzeln oder in Gruppen ohne Follikelbildung. Trotzdem ist der Gesamtbau ein ziemlich regelmäßiger und ähnelt keineswegs dem eines Carcinoms. Das Stroma ist häufig ödematös und verquollen.

Mehrkernige Riesenzellen fehlen so gut wie ganz, insbesondere Formen, die dem Langhans-Typ ähnlich sind. Weitere Schnitte zeigen, daß der Kropf knotig ist. Einzelne dieser Knoten zeigen auch größere Bläschen mit geschlängelter Begrenzung. Auch finden sich Bläschen mit sehr dünnem Kolloid. Das Vorkommen der großen Zellen wechselt, dieselben sind in einzelnen Knoten sehr spärlich oder fast fehlend, an anderen Stellen wieder dicht liegend und häufig.

Diagnose: Vorwiegend kleinfollikuläre, parenchymatöse Struma mit großen Zellen.

2. Georg R.

Mikroskopischer Befund: Parenchymatöser knotiger Kropf, zum Teil mit kleinen kolloidfreien Follikeln, zum Teil mit Balken. In den Knoten kleine junge Follikel, ohne Kolloid. An einzelnen Stellen sieht man verschieden zahlreiche, große chromatinreiche plumpkernige Zellen, ähnlich wie sie bei dem vorhergehenden Kropf beschrieben sind. In einem Knoten zum Beispiel fällt auf, daß die Kerne der Follikel sehr groß und unregelmäßig sind, auch die Zellen etwas atypisch erscheinen. Es sind jedoch keine zusammenhängende Epithelnester. Auch läßt sich ein geschlossenes und infiltrierendes Wachstum nicht nachweisen. Vielleicht sind es nur regressive Kernveränderungen, zumal in der Nähe Nekrosen bestehen.

Diagnose: Vorwiegend parenchymatöser Kropf mit großen Zellen.

Was am meisten auffällt sind also die großen Zellen. Wir wollen dieselben nun noch genauer betrachten und untersuchen, ob ihnen eine Bedeutung für eine etwaige Carcinomdiagnose zukommen kann.

Die Lage dieser Zellen ist einzeln oder auch gruppenweise und zwar entweder im Verband der andern zu einem Follikel gehörend, oder aber außerhalb, ohne Follikelbildung. Gegenüber dem Carcinom jedoch ist der Gesamtbau ein regelmäßiger, es bilden sich keine zusammenhängenden Epithelnester und nirgends ist ein infiltrierendes Wachstum zu erkennen.

So können wir die beiden hauptsächlichsten Eigenschaften, die für Carcinom sprechen würden, nämlich völlige Regellosigkeit der Zellen und infiltratives Wachstum bei unseren Zellen nicht nachweisen.

Die Zellen selbst sind in unserem Fall groß und chromatinreich, die Kerne plump, unregelmäßig und dunkel.

Das histologische Bild läßt also trotz dieser verhältnismäßig atypischer Zellen nicht an ein Carcinom denken.

Diese bis jetzt unbekannten Zellen stellen uns weiterhin die Aufgabe, ihre Ursache und ihre Bedeutung kennen zu lernen, vorzüglich etwa in Hinsicht der Prognose. Wir versuchen deshalb folgendermaßen weiterzukommen:

Wir gehen zunächst den in der Literatur bekannten Fällen solcher Art nach und verfolgen weiterhin den klinischen Verlauf der uns selber zur Verfügung stehenden Fälle, um abschließend eine Beurteilung und Bewertung dieser Zellformen zu versuchen.

In der Literatur werden wir nun aber vergebens etwa nach dem Kapitel „Kröpfe mit großen Zellen" suchen. Fragen wir uns dagegen

einmal rein theoretisch, was etwa an Ursachen für diese großen Zellen in Frage kommen könnte: Etwa fortschreitendes Wachstum, regressive oder reparative Prozesse, Folge von Röntgen- oder Radiumbestrahlungen, und sehen unter diesen Stichworten in der Literatur nach, so wird vielleicht manches Licht auf unsere Frage fallen. Wir werden darauf zurückkommen, nachdem wir unsere eigenen Fälle beschrieben haben.

1. Fritz St.

Abschrift aus der Krankengeschichte der Chir. Universitätsklinik Tübingen.

Vorgeschichte (18. 1. 1935):

Schon seit mehreren Jahren hat der Kranke einen Kropf, der jedoch seit einem halben Jahr ihm auf einmal wesentlich mehr Beschwerden macht. Beim Bergsteigen, beim Treppensteigen, bei angestrengter körperlicher Arbeit hat er starke Atembeschwerden. Er sei sogar ab und zu blau geworden. In letzter Zeit habe er auch bei der Arbeit öfters etwas Herzklopfen bekommen. Keine Schweiße, kein Haarausfall. Der Appetit sei nie über normal gesteigert gewesen.

Befund:

Mittelarosser kräftiger Mann in gutem Ernährungszustand und Kräftezustand. Mundhöhle: Rachen und Tonsillen o. B. Zähne etwas mangelhaft. Augen: Pupillen mittelweit und rund, reagieren prompt und ausgiebig auf Licht und Konvergenz. Glanzauge mäßigen Grades. Kein Nystagmus, dagegen etwas seltener Lidschlag. Keine Konvergenzparese. Leichtes Lidflattern. Hals: Großer insbesonders sich nach rechts ausdehnender großknotiger Kropf. Deutlich inspiratorischer Stridor. Trachea und Kehlkopf deutlich nach links verdrängt. Thorax o. B. Herzgrenzen nicht verbreitert, Schlagfolge etwas frequent. Reflexe regelrecht.

Röntgenbild: Erhebliche Verdrängung und Kompression der Trachea.

Am 22. 1. 1935 Operation, die keine Besonderheiten aufwies.

Am 16. 2. 1935 geheilt entlassen.

Der Patient ist nie bestrahlt worden.

Um uns über das weitere Ergehen des Patienten zu unterrichten, schickten wir ihm einen Fragebogen, den er ausfüllte und auf dem er uns folgendes mitteilt:

Die Operationswunde mache ihm keinerlei Beschwerden. Seit seiner Operation sei er schwer leidend, die Glieder seien ihm so schwer wie Blei, Arme und Füße würden ihm immer spannen und er hätte immer pelzige dicke Hände. Sein Allgemeinbefinden sei zudem schlecht. Sein Hals sei aber nicht dicker geworden, er könne gut atmen, sein Halsumfang sei 42 cm. Schon zweimal sei er in Kliniken wegen Myxödem behandelt

worden und erhalte seit 1. Juni 1938 eine Invalidenrente. Im Verwandtenkreis und in seiner Familie seien sonst keine Kröpfe.

2. Georg R.

Abschrift aus der Krankengeschichte.

Vorgeschichte (8. 4. 1937):

Patient ist früher nie ernstlich krank gewesen, er hat nur von Kindheit an einen Kropf gehabt, der äußerlich kaum zu sehen war, der aber ungefähr vom 10. Lebensjahr ab Schluckbeschwerden und Atemnot verursachte. Mit 12 Jahren Pillen verordnet bekommen. Mit 14 Jahren vom Arzt eine braune Flüssigkeit verordnet bekommen, die die Beschwerden auch nicht besserte, wohl aber das Herzklopfen, das besonders beim Einschlafen sehr störend war, etwas benahm.
Mit 15 Jahren hier (Chir. Universitätsklinik Tübingen) Strumectomie.
Resektion von verschiedenen Knoten, namentlich eines größeren im Isthmus.
Histologischer Befund: Knotenkropf vom Typus der wuchernden Struma Langhans.
Heilungsverlauf ungestört. Patient beschwerdefrei entlassen.
Seit einigen Monaten erneute Beschwerden beim Schlucken und mäßige Atemnot. Heiserwerden der Stimme nur bei lautem, hohem Sprechen und beim Singen.
Keine Gewichtsabnahme, keine Basedowsymptome.

Befund:

Junger Mann in ausreichendem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Cyanose, keine Ödeme. Dyspnoe bei Anstrengungen. Herz: Grenzen nicht verbreitert. Töne etwas dumpf und leise, Aktion regulär und nicht frequent. Lunge o. B. Leib und Extremitäten o. B.
Lokalbefund: Hellrote reizlose Narbe nach Kocherschem Krawattenschnitt. Oberhalb des Jugulums eine etwa mandelgroße, harte, wenig vorspringende Geschwulst, die beim Schlucken auf und nieder geht. Leichter Stridor. Kehlkopfspiegelung o. B.

Operationsbericht am 10. 4. 1937:

In Lokalanästhesie Kocherscher Krawattenschnitt dicht unterhalb der Narbe, die excidiert wird. Durchtrennung der narbigen vorderen Halsmuskulatur. Freilegung und Abtragung eines kastaniengroßen, derben, zweigelappten Strumaknotens, der dem unteren Pol des zurückgebliebenen rechten Strumalappens angehört. Auf der linken Halsseite keine Vergrößerung der Schilddrüse. Wundverschluß.

Nach 10 Tagen wird der Patient entlassen. Er befindet sich wohl, seine Stimme ist klar.

Bei der Aufsuchung des Patienten stellten wir über das weitere Ergehen des Patienten folgendes fest: Patient befindet sich wohl. Er leistet zur Zeit seinen Militärdienst ab und ist bei seiner Musterung bezüglich seines Halses nicht aufgefallen. Der Hals ist auch seither nicht mehr dicker geworden.

Jetzt, nachdem wir den klinischen Verlauf unserer vorher histologisch beschriebenen Fälle kennen gelernt haben, möchten wir zu der Frage der „großen Zellen" zurückkehren, und hier, wie schon oben bemerkt, zunächst fragen, was ist aus der Literatur über die „großen Zellen" zu erfahren?

Wegelin in seinem „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie" hat sich am eingehendsten mit diesen Fragen befaßt, wir werden uns also dabei hauptsächlich auf seine Ausführungen beziehen, und der Reihe nach die in Frage kommenden Ursachen beleuchten.

a) Können Röntgen- oder Radiumstrahlen ähnliche Veränderungen im histologischen Bild einer Schilddrüse hervorrufen?

Über die klinischen Auswirkungen dieser Strahlen wissen wir sicher Bescheid. Es steht fest, daß kleine Dosen die Schilddrüsenepithelien reizen, größere hingegen hemmen, große sogar bis zum klinischen Bild eines Myrödems zu schädigen imstande sind. Über die histologischen Veränderungen sind für eine sichere Aussage noch zu wenig Untersuchungen angestellt worden. Im Allgemeinen ist bei längerer Strahlenwirkung eine Atrophie des Parenchyms festzustellen. In der Rattenschilddrüse fand Redaelli, daß die Epithelien erst eine hydropische Schwellung durchmachen und dann nekrotisieren.

Also schädigen größere Röntgendosen die Schilddrüse, was sich in Atrophie, Nekrose und Desquamation des Epithels bemerkbar macht und in einer Vermehrung des Bindegewebes auf Kosten des Parenchyms.

Abgesehen von der oben genannten hydropischen Schwellung der Epithelien ist nichts bekannt von einer Vergrößerung der Zellen oder der Kerne.

b) Wie wirken sich regressive Prozesse an den Epithelien und ihren Kernen aus?

Die leichteste Störung führt zum Auftreten von abnorm großen Kernen, entweder mit normaler oder aufgehellter Chromatinstruktur. „Solche Kerne finden sich namentlich in diffusen parenchymatösen Strumen des kindlichen und erwachsenen Alters" (Wegelin). Daß dies eine regressive Erscheinung ist, läßt sich daran erkennen, daß zwar der Kern die Fähigkeit des Wachstums besitzt, sich aber nicht

mehr teilen kann. Solche großen dunklen Kerne finden wir demnach im atrophischen Gewebe in der Nähe von Adenomknoten, dann in atrophisch-sklerotischen Schilddrüsen von Kretinen. Auch mehrkernige epitheliale Riesenzellen können neben diesen abnorm großen Kernen auftreten. Ferner können sich die Kerne aufblähen, das heißt, sie quellen auf mit Auflösung des Chromatins, auch dies ist in atrophischen Drüsen öfters zu sehen. Pettaval hat nun eine höchst eigentümliche Form der Epitheldegeneration gefunden. Er fand in einer leicht vergrößerten Schilddrüse herdweise in den Follikeln sehr große Zellen mit vakuolärem Protoplasma und großen, meist dunklen, oft ganz bizarr geformten Kernen. Diese großen Zellen lagen zum Teil noch innerhalb des Epithelbelags der Bläschen, zum Teil füllten sie das Lumen der Bläschen aus.

Zusammenfassend können wir nach diesen Schilderungen wohl annehmen, daß abnorm große Kerne immer auf eine gewisse Schädigung der betreffenden Zellen hindeuten.

c) Wie sehen Epithelien und ihre Kerne bei den Veränderungen durch fortschreitendes Wachstum aus?

Es wäre unnötig, nun von jeder Form der bösartig epithelialen Geschwülste die Epithelien genau zu beschreiben, denn bei einem Vergleich mit unseren fraglichen „großen Zellen" kommt es bei einer Abgrenzung gegenüber malignem Wachstum wesentlich mehr auf die Lage, Dichte, Umgebung und Wachstumsart der Zellen an, als auf ihr jeweiliges spezielles Aussehen.

Darüber sei nur folgendes gesagt: Im allgemeinen unterscheiden sich die Zellen, die für ein Carcinom sprechen würden, von den normalen Schilddrüsenepithelien besonders durch ihre Kleinheit, welche eine Folge der spärlichen Protoplasmamenge ist. Infolgedessen sind die Kerne, welche ihrerseits etwas größer sind als die Kerne der normalen Epithelien, sehr nahe aneinandergerückt. Doch auch hiervon gibt es Ausnahmen. Es gibt sehr wohl auch großzellige Krebse. Wegelin beschreibt solche, er fand große protoplasmareiche Zellen mit großen Kernen.

d) Wie sehen reparative Prozesse histologisch aus?

Es ist wohl sicher, daß das Schilddrüsenepithel der Regeneration fähig ist. Aber auch hier haben wir ein Bild, daß sich leicht gegen unsere „großen Zellen" abgrenzen läßt. Die Regeneration geht so vor sich, daß sich das Epithel einzelner Bläschen zu vermehren beginnt und Polster und Papillen bildet. Dies gibt ein ganz anderes und **leicht zu unterscheidendes Bild.**

Schwierig ist die Unterscheidung höchstens einmal bei der kompensatorischen Hypertrophie; da hat man im histologischen Bild schon gesehen, daß Gruppen von hochzylindrischen Zellen auftreten, allerdings meist zusammen mit Papillenbildung. Wegelin berichtet als Ausdruck einer kompensatorischen Hypertrophie von verkleinerten Bläschen, dafür aber bedeutend vergrößerten Epithelzellen.

Fügen wir zu diesen aus der Literatur gewonnenen Beobachtungen das Bild unserer zwei Fälle, wie es sich aus Histologie und Klinik ergibt, hinzu, so läßt sich zusammenfassend vielleicht folgendes sagen:

Die Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Schilddrüsenepithelien ergibt ein Bild, das mit unseren „großen Zellen" keine Ähnlichkeit hat, auch haben wir in der Krankengeschichte unserer beiden Patienten festgestellt, daß sie nie bestrahlt worden sind. Somit können wir mit Sicherheit sagen, daß diese „großen Zellen" nicht eine Folge der Strahleneinwirkung von Röntgen oder Radium sind.

Ganz anders verhält es sich bei der Frage: Sind es nicht Zeichen regressiver Prozesse an den Epithelien, die uns in diesen „großen Zellen" entgegentreten?

Sicher ist, daß in seltenen Fällen in der Literatur von „großen Zellen mit dunklen Kernen" gesprochen wird, die als regressive Veränderungen bewertet werden (Pettaval). Es wird auch allgemein angenommen, daß regressive Prozesse mit großen dunklen Kernen einhergehen, die wohl noch eine Wachstumsfähigkeit besitzen, sich aber nicht mehr teilen können. In diesem Vorgang haben wir also einen Ausdruck der Schädigung der Zelle, eine regressive Veränderung vor uns.

Dazu kommt noch, daß in einem mehrere Jahre bestehenden Kropfknoten wohl stets regressive Veränderungen anzutreffen sind, bedingt vor allem durch die wechselnden, beziehungsweise gestörten Kreislaufverhältnisse innerhalb des Kropfes. Hat gar eine operative Behandlung des Kropfes stattgefunden, so gilt das oben gesagte mit noch größerem Recht. In unserem Fall Fritz St. handelt es sich um einen rasch wachsenden grobknotigen Kropf, bei dem mit großer Wahrscheinlichkeit Kreislaufstörungen innerhalb der Struma auftreten, so daß regressive Prozesse im histologischen Bild nicht überraschend sein konnten. Bei Georg R. gilt das gleiche in Anbetracht der vorangegangenen Strumectomie.

So finden wir den auch bei Georg R. im histologischen Bild auffallenderweise in der Nähe dieser „großen Zellen" Nekrosen, und bei Fritz St. heißt es, daß das Stroma häufig ödematös und verquollen sei. Also zwei weitere Argumente, die uns unsere „großen Zellen" in Richtung der regressiven Veränderungen beurteilen lassen.

Fassen wir kurz Literatur und eigene Beobachtungen zusammen:

Kernveränderungen und Zellformen, die unseren „großen Zellen" entsprechen, deuten auf regressive Prozesse hin; daß in Knotenkröpfen regressive Veränderungen bestehen, ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen (siehe oben). In unseren 2 Fällen weist zudem das histologische Bild mit seinen sekundären Veränderungen im Stroma (Ödeme und Nekrosen) deutlich auf solche regressive Prozesse hin. Somit weisen Literatur und eigene Beobachtungen auf die nahen Beziehungen zwischen großen Zellen und regressiven Vorgängen hin.

Freilich taucht hier die Frage auf, wenn, wie oben gesagt, regressive Prozesse in der Schilddrüse häufig, um nicht zu sagen, regelmäßig, sind: Warum findet man in den Kröpfen nicht öfters große Zellen?

Wir können diese Frage nicht beantworten, sondern zunächst nur stellen und müssen annehmen, daß zu dem regressiven Vorgang noch ein besonderer unbekannter Faktor hinzukommt, der dann zu dem Hervortreten der großen Zellen führt.

Nun zur Frage: Wie unterscheidet sich fortschreitendes Wachstum von unseren „großen Zellen"?

Das histologische Bild hat ein sicheres Merkmal, das uns den Charakter als Carcinom-Zellen ausschließen läßt. Die Größe der Zellen für sich betrachtet spricht weder für noch gegen Carcinom. Das sichere Zeichen jedoch liegt in dem Verhalten unserer „großen Zellen" gegenüber ihrer Umgebung, also kurz in ihrer Wachstumsart. Wir finden sie einzeln und in Gruppen, innerhalb und außerhalb des Follikelverbandes, aber nie finden wir ganze Nester, nie finden wir eine Unregelmäßigkeit dieser Zellen zueinander, nie haben wir infiltrierendes Wachstum feststellen können.

Unsere Krankengeschichten erzählen uns, daß in der bisher möglichen Beobachtungszeit Georg R. und Fritz St. zwei beziehungsweise vier Jahre rezidivfrei geblieben sind.

Schließlich die letzte Frage: Könnten die großen Zellen nicht auch mit reparativen Prozessen im Zusammenhang stehen?

Denkbar wäre es, denn wo regressive Prozesse im Gange sind, spielen auch reparative Vorgänge mit. Aus der Literatur ist die Erscheinung der großen Zellen bei reparativen Veränderungen nicht bekannt. Auch unsere histologischen Bilder sprechen dagegen, schon die Umgebung zeigt keine Polster, keine Papillen, und die Zellen selbst entsprechen auch nicht jungen neugebildeten Zellen.

Fassen wir zum Schluß noch einmal ganz kurz das Ergebnis unserer wissenschaftlichen und literarischen Arbeit zusammen, so wird sich unter Vorbehalt, der durch unser zahlenmäßig zu geringes Resultat bedingt ist, doch folgendes sagen lassen:

Zeigt das histologische Bild eines Kropfes die von uns beschriebenen „großen Zellen", so beruhen diese weder auf Strahlenschädigung, noch deuten sie reparative Prozesse an, auch sind sie keinesfalls im Sinne einer drohenden malignen Entartung des Kropfes zu bewerten, vielmehr sind sie Zeichen regressiver Veränderungen und damit prognostisch für den Kranken, von dem wir ein solches histologisches Bild bekommen, durchaus günstig.

Freilich bleibt, wie schon oben angedeutet, die Frage, was das Auftreten dieser großen Zellen im speziellen bedeutet, noch offen. Es läßt sich nach dem heutigen Stand der Wissenschaft nicht sagen, warum wir im histologischen Bild eines Kropfes das eine Mal regressive Veränderungen (Hyalin, Bindegewebe, Ödeme, Nekrosen) o h n e diese „großen Zellen", das andere Mal mit diesen „großen Zellen" zu Gesicht bekommen.

Es ist also durchaus erwünscht, daß zur Klärung dieser interessanten Frage noch weitere Untersuchungen veranstaltet und Erfahrungen gesammelt werden.

Literaturverzeichnis.

Aschoff, L.: Patholog. Anatomie, Band 2, 5. Auflage. 1921.
Seite 969 unter „Struma parenchymatosa".

Borst, M.: Patholog. Histologie, dritte Auflage. 1938.
Seite 356 unter „Parenchym. Strumen des Kindes- und Erwachsenenalters".

Dietrich: Spezielle Pathologische Anatomie, 3. und 4. Auflage. 1936.
Seite 340 unter „Struma diff. parenchym." und Seite 347 unter „der gleichmäßige Basedow-Kropf" und Seite 350 unter „die wuchernde Struma Langhans".

Kaufmann: Spezielle Pathologische Anatomie, Band 1, 9. und 10. Aufl. 1931.
Seite 478 unter „Struma diff. parenchym." und Seite 482 unter „Struma basedowiana" und Seite 496 unter „die wuchernde Struma".

Pettawal: Über eigentümliche herdförmige Degeneration der Thyreoideaepithelien bei Purpura eines Neonatus. Virchows Archiv. Band 206. 1911.

Wegelin: Sonderabdruck aus dem Handbuch der speziellen, patholog. Anatomie und Histologie. 8. Band. Drüsen mit innerer Sekretion. 1926.
Seite 73, „Einfluß der Röntgen- und Radiumstrahlen".
Seite 83 u. f. „Regressive Prozesse".
Seite 106, „Lymphatische Herde in der Schilddrüse".
Seite 139 u. f. „Reparative Prozesse".
Seite 150, „Die einfache parenchym. Form".
Seite 156 u. f. Die Struma diff. des Kindes- und Erwachsenenalters.
Seite 253 u. f. „Die wuchernde Struma (Langhans)".

Lebenslauf.

Am 9. Januar 1914 wurde ich in Herrenberg (Wttbg.) geboren als Sohn des Dr. med. Fritz Hartmann, der praktischer Arzt in Herrenberg ist. Sechs Jahre besuchte ich in Herrenberg die Realschule und dann drei Jahre in Böblingen die Oberrealschule bis zur Reifeprüfung im Frühjahr 1933. Nach einer halbjährigen Arbeitsdienstzeit widmete ich mich die folgenden Jahre dem Studium der Medizin. Im Mai 1939 legte ich an der Universität Tübingen das medizinische Staatsexamen ab.

Ernst Hartmann.